

ZAKŁAD DIAGNOSTYKI HEMATOLOGICZNEJ
UNIwersYTETU MEDYCZNEGO W BIAŁYMSTOKU
ul. WASZYNGTONA 15A
15-269 BIAŁYSTOK



tel. 085 831 8589/ fax 085 831 8588
Kierownik: prof. dr hab. Milena Dąbrowska
e-mail: milena.dabrowska@umb.edu.pl

OCENA

osiągnięć naukowych dr n. med. Anny Bożeny Michno, w tym cyklu powiązanych tematycznie artykułów naukowych pt. *„Ocena stanu aktywacji płytek krwi jako użyteczny marker w medycynie regeneracyjnej i ocenie ryzyka powikłań hemostatycznych”*

w związku z postępowaniem habilitacyjnym wszczętym w dniu 27 września 2022 r. w Gdańskim Uniwersytecie Medycznym w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne

I. Informacje o wykształceniu i doświadczeniu zawodowym

Pani dr Anna Michno jest absolwentką kierunku analityka kliniczna Wydziału Farmaceutycznego Akademii Medycznej w Gdańsku. Tytuł magistra farmacji uzyskała w 2001 r. (praca dyplomowa pt.: *„Malonyl-dialdehyd jako wskaźnik zwiększonej aktywności płytek krwi w cukrzycy”*). W 2002 r. rozpoczęła studia doktoranckie prowadzone w Zakładzie Medycyny Laboratoryjnej Katedry Biochemii Klinicznej Wydziału Lekarskiego, gdzie rok później została zatrudniona na stanowisku asystenta. Stopień doktora nauk medycznych uzyskała w 2007 r. na podstawie rozprawy doktorskiej pt.: *„Wpływ cukrzycy na różne drogi metabolizmu acetylo-CoA i funkcję krwinek płytkowych”*. W tym samym roku dr A. Michno podjęła pracę jako *postdoctoral research scientist* w *Biomedical Science, Bradford University* w Wielkiej Brytanii. Dwa lata później została zatrudniona na tym samym etacie w *Hull-York, University in Hull, UK*, gdzie pracowała do czerwca 2011 r. W lipcu tego roku Habilitantka awansowała na stanowisko adiunkta w Zakładzie Medycyny Laboratoryjnej Katedry Biochemii Klinicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, które zajmuje do chwili obecnej.

II. Ocena osiągnięcia naukowego będącego podstawą do ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego

Podstawę wniosku habilitacyjnego dr Anny Michno stanowi pięć oryginalnych prac opublikowanych w latach 2009 – 2022, wydzielonych z dorobku naukowego powstałego po uzyskaniu stopnia doktora. Prace stanowią spójny tematycznie cykl poświęcony kompleksowym i dobrze zaplanowanym, a następnie konsekwentnie zrealizowanym badaniom dotyczącym oceny stanu aktywacji płytek krwi, jako wskaźnika użytecznego w medycynie regeneracyjnej oraz ocenie ryzyka zaburzeń hemostazy. Założenia podjętego celu Habilitantka realizowała oceniając:

- wpływ pulsacyjnej radiofrekwencji, stosowanej m.in. w miejscowym leczeniu bólu i w celu pobudzenia procesów regeneracji tkanek, na aktywację płytek krwi mierzoną poziomem uwolnionego PF4 i ATP;
- wpływ modyfikowanych cementów kostnych na agregację i przeżywalność płytek krwi, w celu oceny bezpieczeństwa stosowania biomateriałów w zabiegach endoprotezoplastyki;
- wpływ przewlekłej hiperglikemii na aktywność dehydrogenazy pirogronianowej, poziom transacetylazy dihydrolipoilu oraz funkcję płytek przed i po zastosowaniu inhibitora PDH (3-bromopirogronianu);
- wpływ rezweratrolu na aktywację płytek krwi i powstawanie skrzepu u osób zdrowych i chorych z cukrzycą typu 2;
- mechanizmy działania stabilnej formy tlenu azotu na aktywację płytek zależną do czynnika von Willebranda.

Wyniki przeprowadzonych badań pozwoliły na sformułowanie istotnych wniosków:

- użycie pulsacyjnej radiofrekwencji łącznie z miejscowym podaniem bogatopłytkowego osocza lub lizatów płytkowych może prowadzić do efektywnego wydzielania płytkopochodnych czynników wzrostu podczas zabiegów w medycynie regeneracyjnej,
- cementy kostne wzbogacone nanocząstkami Cu istotnie zmniejszają agregację i przeżywalność płytek krwi *in vitro*, zatem taka postać biomateriału może stwarzać ryzyko powikłań krwotocznych u pacjentów poddanych zabiegom endoprotezoplastyki.
- hiperglikemia zwiększa aktywność dehydrogenazy pirogronianowej i ekspresję płytkowego białka dla PDHc-E2 (transacetylazy dihydrolipoilu), przez co zwiększa metabolizm energetyczny płytek krwi i prowadzi do ich hiperaktywacji oraz agregacji. Wykazanie w warunkach przewlekłej hiperglikemii, selektywnej inhibicji PDHc-E2 za pomocą 3-bromopirogronianu stanowiło pierwsze doniesienie w literaturze światowej i wskazuje na potencjalne korzyści w zapobieganiu hiperaktywacji płytek krwi w cukrzycy typu 2,
- rezweratrol hamuje nadmierną aktywację płytek krwi w hiperglikemii poprzez zmniejszenie ich metabolizmu energetycznego oraz produkcji TXA₂, przez co może mieć potencjalnie korzystne działanie przeciwplatek w hiperglikemii u pacjentów w cukrzycą typu 2.
- NO hamuje aktywację płytek krwi poprzez bezpośredni wpływ na integrynę $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$. Nie ma wpływu na adhezję płytek krwi zależną od interakcji GPIIb z vWF, ale może blokować tę ścieżkę sygnałową poprzez hamowanie kompleksu aktyna-miozyna.

O wysokiej wartości prac włączonych do osiągnięcia naukowego świadczy fakt, że poddane wcześniej ocenie eksperckiej, zostały opublikowane w renomowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym (ujętych w bazie *Journal Citation Reports*) i wysokim współczynnikiem oddziaływania (*Nutrients; J Thromb Haemost; Neuromodulation; Nanomaterials; Pharmacol Rep.*).

Badania, których wyniki opublikowano w pracach ocenianego cyklu, w znacznej mierze były prowadzone przez Kandydatkę w ramach podoktorskiego stażu naukowego w *Biomedical Science, Bradford University* oraz *Hull University* w Wielkiej Brytanii, a także we współpracy z kadrą Kliniki *Algocells, Regenexx; UK* oraz Zakładu Technologii Biomateriałów Politechniki Gdańskiej. W trzech z pięciu prac dr A. Michno jest pierwszym i korespondencyjnym autorem, co świadczy o Jej wiodącej roli w opracowaniu koncepcji badań, a także umiejętności nawiązywania i prowadzenia efektywnej współpracy w międzynarodowych zespołach badawczych. W pozostałych pracach cyklu Kandydatka jest drugim autorem, a dołączone do wniosku oświadczenia współautorów, potwierdzają znaczący wkład merytoryczny, koncepcyjny i redakcyjny Habilitantki w powstawanie prac przedłożonych jako Jej osiągnięcie naukowe.

Podsumowując, przedłożone do oceny osiągnięcie naukowe stanowi oryginalny dorobek, dotyczy istotnej klinicznie tematyki badawczej, wskazuje na bardzo dobrą znajomość przedmiotu badań oraz nowoczesnego warsztatu laboratoryjnego, a znaczący indywidualny wkład dr Anny Michno nie budzi wątpliwości. Dowodzi także posiadania umiejętności planowania i efektywnego realizowania prac badawczych prowadzonych w zespołach interdyscyplinarnych, w tym międzynarodowych. Uzyskane wyniki, z których część ma charakter nowatorski, istotnie poszerzają wiedzę na temat egzo- i endogennych czynników wpływających na metabolizm i aktywację płytek krwi. Dostarczają też przesłanek do pełnej oceny użyteczności wskazanych biomarkerów, mającej na celu projektowanie nowatorskich algorytmów diagnostycznych i terapeutycznych przydatnych w ocenie efektu przeciwpłytkowego i ryzyka powikłań hemostatycznych, zarówno w stanach patologicznych, jak i w terapii stosowanej w diabetologii, ortopedii czy medycynie regeneracyjnej. Przedstawiony jako osiągnięcie naukowe cykl publikacji wnosi zatem elementy nowości naukowej i przyczynia się do rozwoju dziedziny nauk medycznych i nauk o zdrowiu. Istotną wartość osiągnięcia naukowego Kandydatki potwierdza duża renoma czasopism publikujących wyniki uzyskanych badań (łączny IF – 24,848; 472 pkt MEiN).

Ocena pozostałego dorobku naukowego

O aktywności naukowej dr Anny Michno świadczy dorobek publikacyjny, który zgodnie z analizą bibliometryczną z dnia 15. 09. 2022 r., przedstawioną przez Bibliotekę Główną Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego (poza cyklem prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego) obejmuje 10 pełnotekstowych publikacji oryginalnych, 2 prace pogładowe, 1 rozdział w podręczniku, a także współautorstwo 24 streszczeń ze zjazdów naukowych, w tym 10 zagranicznych. Łączny współczynnik oddziaływania (IF) tego dorobku naukowego Habilitantki wynosi 51,884 (587 punktów MEiN), liczba cytowań/bez autocytowań: 297/284 (wg *Web of Science Core Collection*), a indeks Hirscha – 8.

Przed uzyskaniem stopnia doktora, przedmiotem aktywności naukowej Kandydatki były badania, które skupiały się na ocenie:

- przeżywalności komórek cholinergicznym w warunkach toksyczności tlenu azotu, aluminium i beta-peptydu amyloidu,
- roli liazy ATP- cytrynianowej w metabolizmie acetylo-CoA i funkcji płytek krwi w cukrzycy,
- wpływu L-karnityny na zawartość acetylo-CoA i aktywność płytek krwi u osób zdrowych i chorych na cukrzycę,
- metabolizmu nukleotydów adeninowych i funkcji płytek krwi u pacjentów z cukrzycą.

Na tym etapie działalności naukowej dorobek Kandydatki obejmował 4 pełno-tekstowe prace, 1 rozdział w podręczniku oraz współautorstwo 6 streszczeń ze zjazdów naukowych, w tym 3 zagranicznych (łączny IF - 21,382; 72 punkty MEiN).

Po doktoracie dr A. Michno kontynuowała intensywną działalność badawczą, która (poza badaniami będącymi podstawą osiągnięcia naukowego) koncentrowała się na aktualnych i ważnych z punktu widzenia klinicznego problemach, takich jak:

- poszukiwanie biomarkerów prognostycznych odpowiedzi immunologicznej w raku płaskonabłonkowym głowy i szyi (*Results Immunol. 2011; Cancer Immunol Immunother. 2013*),
- toksyczność jonów cynku w aspekcie zmian patofizjologicznych w neuronach cholinergicznym (*J Physiol Pharmacol. 2014; Nutr Neurosci. 2019; Antioxidants (Basel). 2020; Int J Mol Sci. 2021*),

- skuteczność antybakteryjna, biogodność i bezpieczeństwo stosowania modyfikowanych cementów kostnych (*Biomater Sci.* 2021).

Powstało kolejnych 6 prac oryginalnych, 2 prace poglądowe oraz 18 streszczeń ze zjazdów naukowych, w tym 7 zagranicznych. Łączny współczynnik oddziaływania dorobku naukowego Habilitantki zwiększył się o 30, 502 (515 punktów MEiN).

Realizacja wszystkich wymienionych powyżej badań była możliwa dzięki umiejętnościom współpracy ze specjalistami z różnych dziedzin oraz ośrodków, w tym pozauczelnianych. Szczególnie godna podkreślenia jest międzynarodowa mobilność dr A. Michno przyczyniająca się do znacznego wzmocnienia potencjału badawczego Habilitantki oraz nawiązania trwałej współpracy z zagranicznymi ośrodkami naukowymi.

Dr Anna Michno jest naukowcem rozpoznawalnym w środowisku krajowym i międzynarodowym. Wyniki swoich prac wielokrotnie prezentowała podczas ogólnopolskich i zagranicznych zjazdów i konferencji naukowych, m.in. w Bostonie i Glasgow (USA) oraz Paryżu (Francja). O Jej eksperckiej biegłości w zakresie prowadzonych badań świadczy fakt, że sześciokrotnie recenzowała prace kierowane do redakcji anglojęzycznych czasopism naukowych o wysokim współczynniku oddziaływania (m.in. *Nutrients*: IF= 6.706, *Biomedicines*: IF=6.081, *International Journal of Molecular Science*: 5.923).

Za swoje osiągnięcia naukowe dr A. Michno została uhonorowana Nagrodą Rektora GUMed oraz nagrodą zespołową Ministra Zdrowia. Została też laureatem 3 grantów podróży ufundowanych przez *European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. Otrzymała także wyróżnienie za prezentację swoich wyników badań podczas *International Symposium of Haemostasis and Thrombosis* w Bostonie, USA.

Podsumowując, stwierdzam, że dorobek naukowy dr Anny Michno po uzyskaniu stopnia doktora jest wartościowy i istotny dla rozwoju dyscypliny nauki medycznej. Ponadto, świadczy o dużej aktywności naukowej Kandydatki, również poza obszarem badań związanych bezpośrednio z przedstawionym osiągnięciem naukowym.

Ocena osiągnięć dydaktycznych, organizacyjnych i popularyzujących naukę

Habilitantka posiada wieloletnie doświadczenie w pracy dydaktycznej oraz wykazuje się działalnością organizacyjną na rzecz macierzystego Wydziału i Uczelni. Posiada umiejętność posługiwania się nowoczesnymi metodami dydaktycznymi oraz zdolność do komunikowania się w międzynarodowym środowisku dydaktyczno-badawczym. Prowadzi zajęcia dydaktyczne z zakresu diagnostyki laboratoryjnej w języku polskim (ze studentami kierunku lekarskiego, analityka medyczna, dietetyka, ratownictwo medyczne), a także w języku angielskim (ze studentami English Division). Jest współautorem skryptu „Diagnostyka Laboratoryjna” dla studentów kierunku lekarskiego, za który otrzymała zespołową nagrodę dydaktyczną przyznaną przez Rektora GUMed. Habilitantka czynnie uczestniczy w kształceniu młodych kadr medycznych, prowadząc kursy specjalizacyjne dla lekarzy medycyny rodzinnej (z zakresu diagnostyki zaburzeń hematologicznych i genetycznie uwarunkowanych) oraz diagnostów laboratoryjnych (z zakresu gospodarki wodno-elektrolitowej i zaburzeń hemostazy). Jest wieloletnim opiekunem koła naukowego oraz opiekunem 7 prac magisterskich studentów Wydziału Farmaceutycznego macierzystej Uczelni. Dwukrotnie pełniła funkcję promotora pomocniczego w przewodach doktorskich realizowanych na Wydziale Lekarskim oraz w Zakładzie Technologii Biomateriałów Politechniki Gdańskiej. Jej podopieczni wielokrotnie byli nagradzani i wyróżniani w konkursach uczelnianych, a także podczas zjazdów i konferencji naukowych, m.in. uzyskując stypendia wyjazdowe na

konferencje zagraniczne. Dr A. Michno jest członkiem Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Laboratoryjnej oraz członkiem Zarządu Oddziału Gdańskiego PTDL.

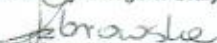
Podsumowując, Kandydatka posiada istotne osiągnięcia dydaktyczne, organizacyjne i popularyzujące naukę.

Wniosek końcowy

Biorąc pod uwagę fakt, iż dr Anna Michno posiada w swoim dorobku osiągnięcie naukowe stanowiące znaczny wkład w rozwój dyscypliny nauki medyczne oraz wykazuje się istotną aktywnością naukową prowadzoną zarówno w macierzystej Uczelni, jak też we współpracy z zagranicznymi i krajowymi ośrodkami badawczymi, a także posiada istotne osiągnięcia dydaktyczne, organizacyjne i popularyzujące naukę, stwierdzam, że Kandydatka spełnia wymogi zawarte w art. 219 ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z dnia 20 lipca 2018 r.

Pozytywnie opiniuję wniosek o nadanie Pani dr Annie Michno stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplinie nauki medyczne i wnoszę do Rady Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie Kandydatki do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

KIEROWNIK
Zakładu Diagnostyki Hematologicznej
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku


02285 Prof. dr hab. Milena Dąbrowska
specjalista analityki klinicznej

Białystok, 07.03. 2023 r.